



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**"GENERALIDADES DEL MICROBIOMA
HUMANO Y SU RELACIÓN CON LA
OBESIDAD"**

Autor/a: Leticia Fontán García-Rodrigo

DNI: 47282916-E

Tutor: Francisco Javier Arroyo Nombela

Convocatoria: Junio de 2016

ÍNDICE

1. Resumen.....	pág. 3
2. Introducción y Antecedentes.....	pág. 3
3. Objetivos.....	pág. 9
4. Metodología.....	pág. 9
5. Resultados y Discusión.....	pág. 9
6. Conclusiones.....	pág. 17
7. Bibliografía.....	pág. 18

1• RESUMEN

El Microbioma humano es uno de los temas que mayor relevancia ha cobrado dentro de la comunidad científica en los últimos años. El desarrollo y mejora de técnicas de secuenciación del DNA y de sistemas bioinformáticos han contribuido a profundizar en los conocimientos sobre este campo emergente.

Conocer el conjunto de microorganismos que residen en el cuerpo humano (Microbiota), así como los genes codificados en ella (Microbioma) es un reto que tratan de conseguir distintos proyectos tales como el Proyecto Microbioma Humano (HMP) y MetaHit. Uno de sus objetivos es el de conocer cómo se produce la colonización del ser humano y establecer la relación existente entre el desequilibrio de la composición de la microbiota y la aparición de enfermedades como por ejemplo la obesidad. Aún no existen tratamientos efectivos que restablezcan la microbiota alterada, pero sí hay evidencias de que tanto los probióticos como los prebióticos pueden ayudar a mejorar la sintomatología de diversas patologías. El tratamiento que más éxito ha demostrado es el trasplante de heces.

En esta revisión se van a tratar generalidades del Microbioma Humano y, sobre todo la relación entre la alteración de la microbiota y el desarrollo de una patología como es la obesidad.

2• INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La **microbiota** es el conjunto de microorganismos que habitan en los diferentes ecosistemas del cuerpo humano. Para que se entienda la importancia de la existencia de esta microbiota cabe destacar que el ser humano alberga 10^{14} microorganismos mientras que las células humanas son únicamente 10^{13} . Por tanto, tenemos 10 veces más células microbianas que células propias. Además, los microorganismos que nos colonizan aportan más genes que nuestro propio genoma [1].

La microbiota participa en importantes **funciones** metabólicas, por lo que se vuelve esencial para la vida. De hecho, se ha visto que animales que crecen libres de microorganismos, suelen tener un desarrollo anormal con: paredes intestinales atroficas, motilidad alterada, metabolismo reducido, órganos de bajo peso, sistema inmune inmaduro, etc [2]. Entre las funciones de la microbiota destacan:

- La microbiota fermenta la fibra dietética transformándola principalmente en azúcares simples y ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Con ello, se consigue un mayor aprovechamiento de la energía procedente de los alimentos (entorno al 10% de las calorías absorbidas provienen diariamente de éste proceso) [3].
- La microbiota es capaz de sintetizar vitaminas esenciales como la vitamina K, B12, Biotina (producida por *Bacteroidetes*), ácido fólico, tiamina (sintetizada por *Prevotella*), etc y neurotransmisores [4].
- Participa en la recirculación y el metabolismo de los ácidos biliares
- Transforma carcinógenos potenciales como las aminas heterocíclicas [2].
- Activa distintos compuestos bioactivos como los fitoestrógenos y participa en la síntesis de aminoácidos como lisina y treonina [5].
- Modula el sistema inmunitario.
- Protege al organismo frente a patógenos compitiendo con ellos por el nicho y generando compuestos antibióticos.[2]

La existencia de la microbiota se conoce desde hace mucho tiempo, sin embargo, no se ha podido estudiar en profundidad hasta hace poco debido a las limitaciones existentes en las técnicas de análisis. Dichas técnicas se basaban en el cultivo de los microorganismos y la posterior extracción del material genético para su secuenciación mediante técnicas de Sanger. Estas técnicas permitían el análisis de microorganismos cultivables pero no de los no cultivables. En la actualidad, recientes avances en tecnología de secuenciación del DNA junto con el mejor desarrollo de técnicas informáticas, han permitido los estudios cultivo-independientes de la microbiota [6]. La nueva forma de estudiar el Microbioma humano se realiza mediante la llamada **secuenciación de alto rendimiento del DNA** (High-throughput DNA sequencing). Su aplicación para definir la composición genómica de una manera cultivo-independiente es la llamada **metagenómica**. Ésta consiste en la secuenciación de DNA y/o RNA microbiano aislado a partir de comunidades microbianas presentes en un determinado nicho ecológico. Posteriormente, se comparan los resultados obtenidos con las bases de datos existentes que permiten saber a qué microorganismo pertenece cada secuencia genómica hallada [7]. Con el desarrollo de estas técnicas, surge un nuevo término: **Microbioma**, el cual se refiere al conjunto de genes que constituyen la microbiota [8].

Gracias a la aplicación de éstas técnicas, el Microbioma humano, está siendo investigado por proyectos tales como **MetaHit** (enfocado en la microbiota del intestino

humano) y **El Proyecto Microbioma Humano (HMP)**. El objetivo de éstos es crear un mapa del Microbioma humano para conocer la microbiota que nos habita y así poder relacionar las disbiosis con diferentes patologías y averiguar cómo tratarlas. El HMP, fundado por el NIH (National Institutes of Health) en 2008, ha analizado la cohorte más amplia hasta la fecha, con un total de 242 adultos sanos (129 hombres y 113 mujeres) sobre los que se aplicaron distintos criterios de exclusión. Las mujeres fueron muestreadas en 18 zonas del cuerpo mientras que los hombres fueron muestreados en 15 (excluyendo las 3 de la vagina) (Figura 1). Estas muestras se analizaron utilizando una aproximación metagenómica mediante la secuenciación del 16S rRNA, y técnicas de secuenciación masiva, en concreto la secuenciación aleatoria del genoma (conocido como WGS por sus siglas en inglés: Whole Genome Shotgun) [9].

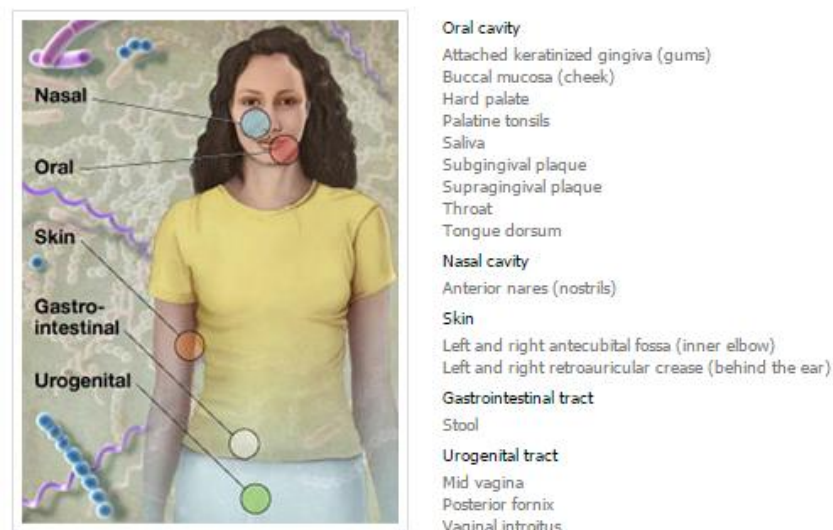


Figura 1: Zonas muestreadas en el proyecto HMP. Imagen sacada de <http://hmpdacc.org>

Mediante este extenso muestreo del Microbioma humano (gracias a las técnicas metagenómicas) se ha podido observar que el Microbioma de cada individuo es único y exclusivo y se han podido adquirir diversos conocimientos, los cuales se detallan a continuación:

Composición del microbioma

La microbiota del ser humano está compuesta por una amplia variedad de bacterias, virus, hongos, arqueas y protozoarios. Existen cuatro **phyla dominantes** bacterianos: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. [8]. Algunos estudios

incluyen otros phylum dominantes como pueden ser *Fusobacteria*, *Spirochaetae* y *Verrucomicrobia* [1]. (Figura 2)

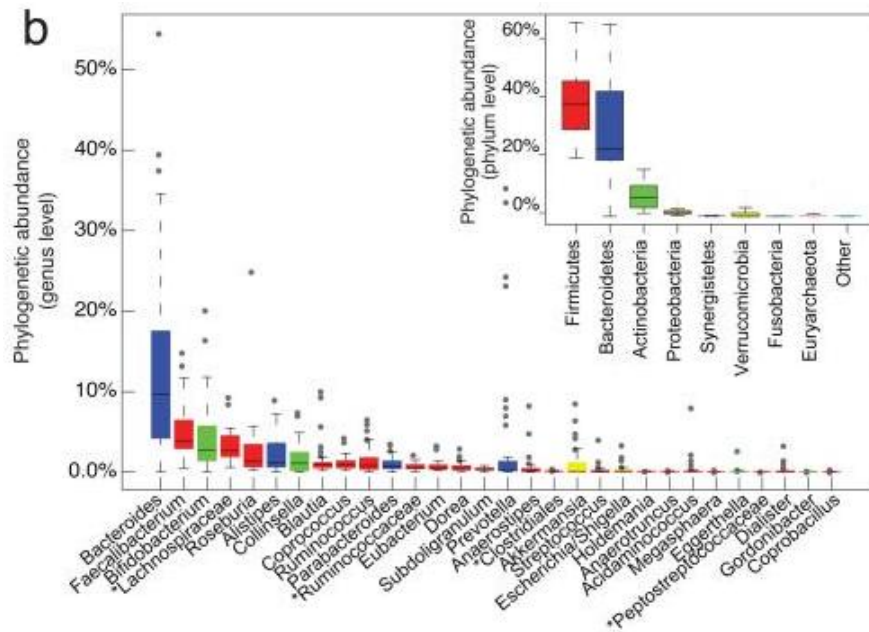


Figura 2: Abundancia de los distintos géneros y phylum en el ser humano. Arumugam *et al.* “Enterotypes of the Human Gut Microbiome.” *Nature* 473.7346 (2011): 174–180.

Los microorganismos colonizan todas las superficies de cuerpo humano expuestas al medio ambiente pero el mayor porcentaje de estos microorganismos se encuentra en el **intestino**. La microbiota intestinal es la que ha cobrado mayor importancia debido a su gran diversidad, aunque se encuentra dominada principalmente por dos divisiones: *Bacteroidetes* y *Firmicutes* [10], ambas constituidas por especies anaerobias estrictas. Las células bacterianas se distribuyen de manera desigual a lo largo del tracto gastrointestinal: $10\text{-}10^3$ bacterias por gramo en el estómago y duodeno, $10^4\text{-}10^7$ bacterias por gramo en el intestino delgado y $10^{11}\text{-}10^{12}$ bacterias por gramo en el intestino grueso [5]. Además, la composición microbiana varía en los diferentes tramos del tracto gastrointestinal, predominando el *phyla Firmicutes* en el intestino delgado, y el *phyla Bacteroidetes* en el intestino grueso [11].

En las demás zonas del cuerpo, existen también especies y géneros predominantes: En la **vagina** predomina *Lactobacillus spp.* (al aumentar el pH de la zona, se ha visto que disminuye la presencia de *Lactobacillus*) [9]. La **piel**, en cambio puede estar dominada por: *Staphylococcus* (perteneciente al *phylum Firmicutes*), por *Propionibacterium* o por

Corynebacterium (ambos pertenecientes al *phylum Actinobacteria*). La **cavidad oral** se encuentra habitada principalmente por el género *Streptococcus* [9].

Lejos de ser comunes a todos los seres humanos, las comunidades bacterianas presentan una gran **variabilidad entre individuos**, demostrada con distintos estudios que muestran cómo los gemelos monocigóticos comparten menos de un 50% de especies [12]. Asimismo, la microbiota de una zona concreta del cuerpo presenta mayor similitud entre los individuos que entre los microorganismos que habitan en distintas partes del cuerpo de una misma persona. Por ejemplo, las comunidades bacterianas que habitan en la cavidad oral se parecen más a las de la cavidad oral de otros individuos que a las de otras zonas del cuerpo de la propia persona como la piel [10]. (Figura 3)

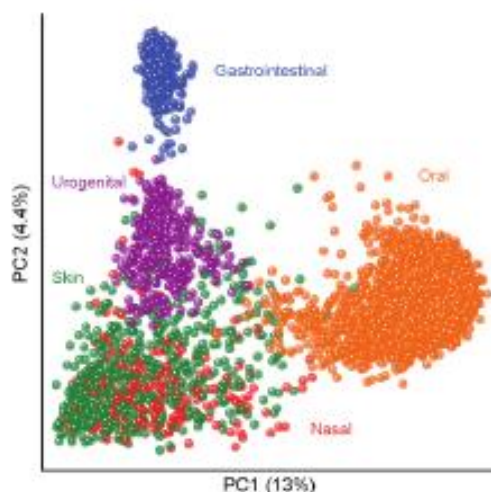


Figura 3: Distribución del Microbioma. Imagen sacada de: <http://hmpdacc.org/>

Pese a la alta diversidad de microorganismos, la secuenciación metagenómica (“shotgun”) ha permitido observar la existencia de un núcleo o “core” de distintas funciones codificadas por determinados genes común a todos los seres humanos [6].

La **variabilidad de la microbiota a nivel geográfico** también es un punto de interés. Por ejemplo, los japoneses poseen una bacteria (*Bacteroides plebeius*) que contiene un gen único que codifica a una enzima que es capaz de degradar las algas marinas. Se cree que esta población adquirió este gen debido a que hacen un alto consumo de estas algas las cuales incluyen bacterias con éste gen [13].

Ante esta gran variabilidad se ha intentado agrupar a los seres humanos en función de las similitudes en su microbiota. En un estudio realizado por Arumugam *et al.*, (durante el proyecto MetaHit) con 39 muestras de heces de individuos pertenecientes a seis

países diferentes se vio que éstos se podían clasificar en tres grupos en función del género predominante en la microbiota intestinal [14]. A estos grupos los llamaron **enterotipos** y tienen correlacionadas distintas bacterias que se encuentran acompañando a las predominantes (Figura 4). Estos no se ha visto que sean específicos de los países o de propiedades del individuo tales como el índice de masa corporal o la edad.

Enterotipo 1: Se encontró en 8 muestras. Está enriquecido en *Bacteroides* ($p < 0,01$) y tiene como género correlacionado a *Parabacteroides*. Parece ser que estos géneros obtienen la energía principalmente de los hidratos de carbono y proteínas mediante la fermentación ya que tienen un amplio potencial sacarolítico y sus genes codifican para enzimas (galactosidasas, hexosaminidasas, proteasas) implicadas en la degradación de este tipo de sustratos. También participan en la glicolisis y la vía de la pentosa fosfato [14]. Este enterotipo se ha relacionado con dietas ricas en proteínas [4].

Enterotipo 2 Se encontró en 6 muestras. Está enriquecido en *Prevotella* ($p < 0,01$) y concurre con *Desulfovibrio*, el cual actúa en sinergia con el género predominante degradando glicoproteínas de mucina presentes en la capa mucosa del intestino. Lo que ocurre es que *Prevotella* degrada la mucina y *Desulfovibrio* favorece el paso limitante de esta degradación mediante la desulfatación de la mucina [14]. Se ha relacionado este enterotipo con dietas no occidentales de alto contenido en hidratos de carbono [15].

Enterotipo 3: Es el más frecuente, está enriquecido en *Ruminococcus* ($p < 0,01$) y concurre con *Akkermansia*. Ambos géneros son capaces de degradar la mucina. Este enterotipo está también enriquecido en transportadores de membrana, sobre todo de azúcares simples [14].

Por tanto, el género predominante sugiere que los enterotipos emplean distintas rutas para generar energía a partir de los sustratos fermentables disponibles en el colon que recuerda a una potencial especialización en nichos ecológicos [14].

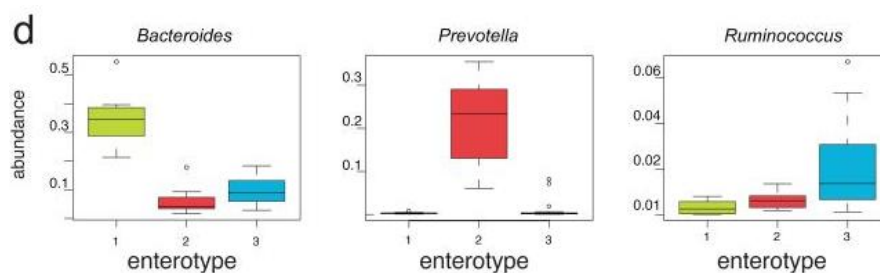


Figura 4: Abundancia del género predominante en cada enterotipo. Arumugam *et al.*

“Enterotypes of the Human Gut Microbiome.” *Nature* 473.7346 (2011): 174–180.

Existen por otra parte diversos estudios como el de Koren *et al.* que detallan la existencia de un vacío en el consenso del análisis y la interpretación de los resultados de la clasificación por enterotipos de los seres humanos [15].

3• OBJETIVOS

Revisión bibliográfica de los hallazgos hasta la fecha en relación tanto con el Microbioma Humano como con su implicación en el desarrollo de la obesidad.

4• MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica de artículos en bases de datos informatizadas (Pubmed, S-cielo, revistas científicas,...) y análisis de las características del Microbioma humano, la colonización del hospedador por éstos microorganismos y la relación de éste con una patología en concreto como es la obesidad. También se rescatan los datos proporcionados por distintos proyectos de investigación tales como: MetaHit y Proyecto Microbioma Humano. El criterio de exclusión fue la no utilización de artículos con una antigüedad superior al año 2005.

5• RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El Microbioma Humano constituye un órgano más. El cómo se constituye parece estar relacionado con algunas patologías como por ejemplo la obesidad. Por ello, es importante conocer cómo se establece la microbiota y qué factores condicionan este asentamiento.

La colonización comienza en el momento del **nacimiento**, el cual puede darse por dos vías: por el canal del parto el neonato es colonizado por las bacterias de la vagina materna (*Lactobacillus spp*) mientras que por cesárea el neonato es colonizado por las bacterias de la piel de la madre (principalmente por *Propionibacterium* y *Staphylococcus*) [6]. Los niños que nacen por cesárea muestran un menor número de microorganismos a nivel intestinal en el primer mes cuando se comparan con nacidos por parto natural. . En Holanda se vio que los niños nacidos por cesárea tenían menor proporción de bifidobacterias y *Bacteroides spp* (habituales de la vagina) y mayor número de *Clostridium difficile*. Las bifidobacterias y *Bacteroides spp*, parecen ser, a razón de algunos estudios, protectores frente al desarrollo de obesidad, por lo que la carencia de estos géneros en los primeros años de vida puede aumentar las posibilidades de desarrollar obesidad en la edad adulta [2]. Los microorganismos tienen la capacidad

de modular el sistema inmune, por lo que el haber adquirido una microbiota u otra al nacer, se ha visto que puede influir en el desarrollo de las defensas del bebé [10]. De hecho, ratones que nacen por vía vaginal, muestran una inmediata activación de los TLR4 de la mucosa intestinal y del sistema inmunitario mientras que esto en los ratones nacidos por cesárea no ocurre [2]. Pese a todo, a los seis meses estas diferencias parecen ser indetectables en conclusión de algunos estudios [11], mientras que otras fuentes apuntan a que esta igualdad se alcanza a los 7 años aproximadamente [4].

El **tipo de alimentación** que recibe el niño durante los primeros días de vida también se ha visto que puede influir en la composición de la microbiota intestinal: En los niños que reciben lactancia materna exclusiva, las bifidobacterias van a ser el género predominante durante la primera semana de vida [2]. Esto es debido a que la leche materna está compuesta de nutrientes, anticuerpos y microorganismos comensales como son las bifidobacterias y lactobacilos [6]. En cambio, los niños que reciben lactancia artificial o de fórmula tienen una mayor presencia de *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus* [2] y menores niveles de *Bifidobacterium*, ya que éste último microorganismo lo aportaría la lactancia materna [6].

El meconio está libre de partículas víricas detectables y alberga una muy baja diversidad de bacterias. Los primeros colonizadores del intestino de los recién nacidos van a ser anaerobios facultativos, ya que éste órgano a edades tempranas contiene oxígeno. Más adelante, estos microorganismos son reemplazados por anaerobios (como *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* o *Clostridium*), los cuales son típicos de la microbiota adulta [10].

La diversidad filogenética aumenta gradualmente con el tiempo y ésta está marcada por grandes cambios como son la introducción de alimentos sólidos, el uso de antibióticos, etc. Un dato de interés es que la capacidad funcional de utilizar los hidratos de carbono complejos procedentes de plantas está presente en los niños antes de la introducción de alimentos sólidos a su dieta lo cual sugiere que el intestino está preparado para cambiar a una dieta que no se base solo en leche [10].

La microbiota comienza a convertirse en adulta al final del primer año y termina de madurar a los 3 años de edad. Una vez que la microbiota ha alcanzado esta madurez, a pesar de la gran variedad de factores que la afectan, se mantiene relativamente estable durante toda la **edad adulta**. Esta estabilidad tiene una explicación potencial que puede ser la presión que ejerce el hospedador para mantener distintas funciones en el tracto

gastrointestinal que son realizadas por determinados *phyla* [10]. En la **senectud** esta estabilidad parece comprometerse con la disminución tanto de las proporciones de distintos géneros (*Bacteroidetes* y *Clostridium*) como de la diversidad de microorganismos. El proyecto ELDERMET se encarga de estudiar la microbiota en los ancianos y de establecer relaciones entre las disbiosis y la aparición de patologías asociadas a la edad. Este proyecto ha podido observar que la microbiota varía entre individuos ancianos en función de si se encuentran viviendo en la comunidad o en una residencia. Incluso se ha podido ver una relación entre la composición de la microbiota intestinal y la depresión que sufrían los pacientes geriátricos estudiados [16].

MICROBIOTA Y SALUD: Se ha visto que los cambios en la composición de la microbiota (disbiosis) pueden estar relacionados con diferentes enfermedades tales como: diabetes, alergias, enfermedad de Crohn, autismo, cáncer gástrico, obesidad, etc [10]. (Figura 6)

Enfermedad	Cambios en la microbiota
Diabetes tipo 2	↓ <i>Firmicutes</i> , ↓ <i>Clostridia</i> , ↑ <i>Bacteroidetes-Prevotella</i> versus ↓ <i>Clostridia coccoides-Eubacterium rectale</i> , ↑ <i>β-proteobacteria</i> , ↑ <i>ratio Firmicutes/Bacteroidetes</i> .
Alergias	↓ <i>Lactobacillus spp</i> , ↑ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , ↓ <i>Clostridium difficile</i> , ↓ <i>Helicobacter pylori</i> .
Enfermedad de Crohn	↑ <i>Bacteroides ovatus</i> , ↑ <i>Bacteroides vulgatus</i> ↓ <i>Bacteroides uniformis</i>
Autismo	↑ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Proteobacteria</i> , ↓ <i>Actinobacteria</i> , ↓ <i>Firmicutes</i> .
Cáncer gástrico	↑ <i>Helicobacter pylori</i> .
Obesidad	↓ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Lactobacillus</i> , ↑ <i>ratio Firmicutes/Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Methanobrevibacter smithii</i> .

Figura 6: Ejemplos de disbiosis en algunas enfermedades (incluida la obesidad). Jose C. Clemente, *et al.* “The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View”. Cell (2012) 148; 1258-1270.

Una de las relaciones disbiosis-enfermedad más estudiadas es la de la alteración de la microbiota intestinal y el desarrollo de obesidad. Esta revisión bibliográfica se centrará en esta relación.

MICROBIOTA Y OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad compleja en la que aparece un exceso de tejido adiposo y que es considerada por la OMS como una epidemia global. Su origen se considera que es multifactorial y los factores que se atribuyen a la génesis de la obesidad son principalmente: la predisposición genética, los malos hábitos alimentarios, un estilo de vida sedentario, hipotiroidismo, administración de algunos fármacos, etc. Recientemente se ha observado que la composición de la microbiota intestinal de los individuos sanos delgados difiere de la de los individuos obesos. Por ello, la alteración del Microbioma intestinal se ha postulado como un factor que contribuye al desarrollo de la obesidad, pese a que los mecanismos no están del todo claros y existe cierta controversia.

Hay investigaciones tanto en animales como en humanos que avalan esta relación entre disbiosis y obesidad. Una de ellas es la realizada por **Ridaura *et al.*** (2013) en la cual se cogieron dos mujeres gemelas de las cuales una era delgada y la otra obesa. Su microbiota se trasplantó a ratones libres de microbiota (“*germ-free*”) con lo que se pudo observar que al ratón al que se había trasplantado la microbiota de la mujer obesa, obtenía una ganancia de peso significativamente superior al otro ratón, pese a que ambos recibieron el mismo tipo de dieta [27] (Figura 7). Por tanto el estudio demostró que los fenotipos obeso y delgado podían ser **transmitidos** [6].

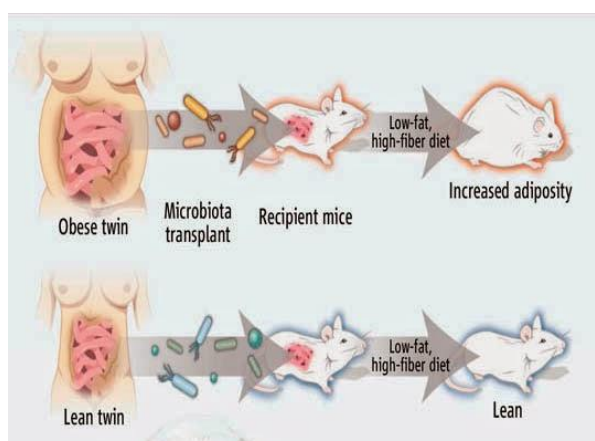


Figura 7: Imagen representativa de conclusiones del artículo Ridaura *et al.* “Cultured Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Adiposity and Metabolic Phenotypes in Mice.” *Science* 341.6150 (2013): 10.1126

La microbiota en individuos obesos se ha visto que es menos diversa, pero una de las diferencias más características entre la microbiota de individuos sanos y la microbiota de individuos obesos es el **ratio Firmicutes/Bacteroidetes**. En un estudio realizado por Ley *et al.* (2005) se analizó (mediante secuenciación del ribosoma 16S) la microbiota de ratones genéticamente obesos y la microbiota de ratones delgados. Ambos tipos de roedores habían consumido el mismo tipo de dieta rica en polisacáridos. Después del análisis se vio que las concentraciones colónicas de *Firmicutes* aumentaban más del 50% en los ratones obesos mientras que las de *Bacteroidetes* disminuían correlativamente [17] (Figura 8). Por tanto, con este estudio se concluyó que el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* se encuentra aumentado en ratones obesos. Esto no es de extrañar ya que la degradación metabólica de un alimento es mayor con *Firmicutes* que con *Bacteroidetes*, lo cual resulta en una mayor absorción de calorías y una mayor ganancia de peso.

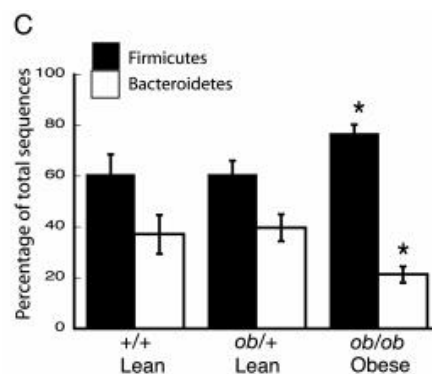


Figura 8: Ley *et al.* “Obesity Alters Gut Microbial Ecology.” *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA* 102.31 (2005): 11070–11075.

Hildebrandt *et al.* (2009) utilizaron modelos de ratones incapaces de expresar la Resistin like molecule- β (RELM- β), los cuales muestran una incidencia menor de obesidad que los ratones convencionales. Al introducirles una dieta rica en grasas tanto a este tipo de ratones como a los convencionales, ambos grupos sufrieron un aumento de *Firmicutes* y una disminución de *Bacteroidetes*. Esto sugiere que la principal causa de este cambio en la microbiota es la dieta rica en grasas y no el fenotipo obeso [18]. Pese a que el aumento del ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* en ratones obesos parece ser concluyente, Duncan *et al.* no vieron cambios en las cantidades de estos dos *phyla* en sus estudios [19]. Por ello queda aún mucho por investigar en el campo.

La **dieta** se considera el mayor factor modificador de la microbiota intestinal [21]. De hecho, se ha demostrado que la composición de la microbiota y sus funciones, están asociadas con la dieta. Por ejemplo, Wu *et al.* (2011) observaron que *Prevotella* se encontraba en mayor proporción en individuos con dietas de alto contenido en fibra. En cambio, *Bacteroides* observaron que estaba asociado a dietas occidentales de alto contenido en proteínas y grasas [6]. En otro estudio realizado por De Filippo *et al.* (2010) se compararon niños, de entre 1 y 6 años, procedentes de Italia y de Burkina Faso. La cantidad de fibra ingerida por los niños de Burkina Faso era de entre 10 y 14g/día y la de los italianos de entre 6 y 8g/día. Esto resultaba en mayores niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en los niños de Burkina Faso en las muestras fecales y también había distinto ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* en ambos grupos. Por tanto, se puede concluir que la dieta modula el Microbioma humano [22].

La **actividad física** se ha visto que también modifica la microbiota y se ha visto que tiene un efecto beneficioso sobre la intestinal aumentando su diversidad y mejorando el ratio de diversos géneros de bacterias. En ratones se ha podido observar que el ejercicio físico enriquece el ciego con bacterias productoras de butirato. En humanos también se vio que los atletas se beneficiaban de un mejor ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* y una mayor diversidad microbiana [22].

Parece ser que el simple hecho de **albergar microorganismos en el intestino**, propicia un aumento del peso corporal. Por ejemplo el trasplante de microbiota intestinal de ratones convencionales a ratones “*germ-free*” produce en 10 días un aumento del 57% de su grasa corporal y una disminución del consumo de alimentos [20].

○ **MECANISMOS IMPLICADOS**

Los mecanismos que se han postulado hasta la fecha por los que parece que la microbiota incrementa las posibilidades de desarrollar obesidad se detallan a continuación:

1. Lipopolisacáridos (LPS)

Los LPS son endotoxinas que forman parte de la pared celular de las bacterias Gram(-). Cani *et al.* realizaron un estudio en el que pudieron observar que, las dietas ricas en grasa, modificaban la microbiota intestinal a favor de las bacterias Gram(-). Este tipo de microorganismos reducen la expresión de genes del hospedador que codifican para las

proteínas ZO-1 y ocludina, las cuales se encargan de unir las células del epitelio intestinal. Por ello, el aumento de bacterias Gram (-) conduce a una depleción de estas uniones lo que lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal. Esto permite que las bacterias puedan pasar al plasma y los LPS de su pared acaben produciendo una endotoxemia metabólica. Esto genera una inflamación que resulta en obesidad [19].

2. Hormona FIAF

Otro mecanismo postulado se refiere a la acción que ejerce la microbiota sobre la fIAF (Fasting-induced adipocyte factor). FIAF es un inhibidor de la enzima Lipoprotein Lipasa (LPL). La inhibición de la LPL bloquea la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol. Así estos no serán liberados ni a músculo ni a tejido adiposo con lo que se reduce el almacenamiento de grasa. La microbiota inhibe a FIAF con lo que la LPL se estimula. Esto hace que aumente la incorporación de AG a los tejidos con lo que se incrementa la acumulación de grasa en el tejido adiposo [19].

3. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

La microbiota del colon, mediante la fermentación de los hidratos de carbono no digeribles, genera: azúcares sencillos, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), CO₂ y H₂. Los AGCC se producen mayoritariamente en el colon proximal y hay 3 principales: Acetato (60%), Propionato (20-25%) y Butirato (15-20%). El *phylum Bacteroidetes* es productor de acetato y propionato mientras *Firmicutes* genera butirato [19].

Los AGCC proporcionan diversos beneficios al hospedador como por ejemplo el de disminuir el pH en el colon, con lo que se previene el sobrecrecimiento de bacterias patógenas sensibles al pH (como *Enterobacteriaceae* y *Clostridia*) [19]. En la actualidad, el mayor interés que generan estos AGCC es la posibilidad de categorizarlos como obesogénicos o antiobesogénicos. Para ello se han de conocer las características de cada AGCC: El acetato se absorbe fácilmente por lo que llega a tejidos periféricos donde actúa como sustrato en la síntesis del colesterol y la lipogénesis. El propionato se encarga de regular en hígado la síntesis del colesterol y la gluconeogénesis. El butirato constituye la fuente de energía de los colonocitos y además ejerce un efecto protector frente al cáncer de colon [23]. Debido a esto, el acetato parece ser predominantemente obesogénico mientras que butirato y propionato parecen ser antiobesogénicos [19]. A pesar de estas evidencias, la categorización de los AGCC es una tarea compleja que hoy en día sigue estando incompleta.

Schwartz *et al.* (2009) realizaron un estudio mediante el cual encontraron que la concentración de AGCC en el colon era mayor en obesos mientras que la cantidad de energía excretada en sus deposiciones era menor. Esto indica que el proceso de extracción y absorción de energía es más eficiente en obesos [20].

4. Arqueas

Las arqueas también han sido vinculadas a una mayor acumulación de grasa en adipocitos y se ha visto que, en concreto, las arqueas productoras de metano (que utilizan H₂ para reducir CO₂ a metano) están presentes en abundancia en obesos comparados con delgados [28]. Un ejemplo de arquea metanógena es *Methanobrevibacter smithii*, la cual se encuentra aproximadamente en un 70% de los seres humanos. Se ha visto que este microorganismo aumenta la degradación de polisacáridos, incrementando su absorción y contribuyendo así a la ganancia de peso. En una investigación reciente se colonizó a ratones “*germ-free*” con: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. thetaiotaomicron* y *Methanobrevibacter smithii* o *B. thetaiotaomicron* y *Desulfovibrio piger*. Los resultados mostraron que *M. smithii* inducía la fermentación de fructanos a acetato por parte de *B. thetaiotaomicron* en con lo que aumentaba la adiposidad del hospedador con respecto a los colonizados con *B. thetaiotaomicron* de forma exclusiva y a los colonizados con éste y *D. piger* [24].

○ POSIBLES TRATAMIENTOS

Los probióticos y los prebióticos pueden resultar una alternativa para tratar o mejorar la disbiosis. En concreto para tratar la obesidad hay diversas investigaciones tanto con los primeros como con los segundos:

Probióticos: fueron definidos por la OMS y la FAO como aquellos microorganismos vivos que confieren un efecto beneficioso en la salud del hospedador cuando se administran en las cantidades adecuadas. Los probióticos más utilizados son los del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y sus funciones principales van a ser: mejorar la función de la barrera intestinal, estimular al sistema inmune, producir efectos antibacterianos y modular la motilidad intestinal [25]. Estudios recientes sugieren que cepas concretas de *Lactobacillus* son capaces de mostrar efectos beneficiosos en ratones con obesidad:

Estudio	Probiótico	Resultados
Sun-Young Park <i>et al.</i> (2015) en ratones	<i>Lactobacillus plantarum</i> FH185	Esta cepa inhibe la lipasa pancreática y parece que tiene un efecto antiobesogénico debido a que se reduce el tamaño de los adipocitos [26].
Kadooka <i>et al.</i> (2010) en humanos	<i>Lactobacillus grasserii</i>	Reducciones significativas del peso corporal y de la grasa abdominal [25].

Prebióticos: se definen como aquellos ingredientes no digeribles que benefician al organismo, mediante el crecimiento y/o actividad de una o varias bacterias en el colon, mejorando la salud. Los prebióticos se ha visto que también producen beneficios en individuos obesos. Cani *et al.* realizaron un experimento con ratas a las cuales se administró un 10% de oligofructosa en la dieta durante 3 semanas. Con esto esas ratas consiguieron disminuir la masa grasa y aumentar la producción de hormonas anorexígenas [19]. Como los resultados fueron tan satisfactorios se realizó un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con 10 voluntarios sanos que recibieron el prebiótico (16g/día durante 2 semanas). Esto aumentó la fermentación en colon y la concentración de hormonas anorexígenas [19]. Además, la administración de oligofructosa es capaz de estimular el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el colon, las cuales son bacterias Gram (+). Por ello, indirectamente va a proteger frente a la alteración de la permeabilidad intestinal, disminuyendo la endotoxemia y la inflamación [20].

6. CONCLUSIONES

El Microbioma Humano hoy en día se considera un órgano más debido a las importantes funciones que ejerce sobre el hospedador. Gracias a la aplicación de nuevas técnicas de análisis de DNA en diversos proyectos de investigación (tales como MetaHit o HMP) se ha podido profundizar en el conocimiento de los microorganismos que nos habitan. A pesar de ello, existe mucha controversia con los descubrimientos hallados hasta la fecha, ya que sólo se ha empezado a ver la punta del iceberg de todo lo que supone el Microbioma Humano.

La microbiota se adquiere en el nacimiento. Tras sufrir numerosas modificaciones, aproximadamente a los tres años se establece la considerada microbiota adulta, la cual permanece estable a lo largo de la vida. La alteración de la composición del Microbioma se ha relacionado con el desarrollo de multitud de enfermedades entre las que se incluye la obesidad. Existen diferencias significativas entre la microbiota de un individuo sano y la de un individuo obeso. Entre ellas se incluye el aumento del ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* en los últimos. Para explicar la posible relación entre la obesidad y el Microbioma se han postulado diversos mecanismos como por ejemplo el aumento de LPS en sangre, la inhibición de FIAF, el aumento de las concentraciones de AGCC y la presencia de arqueas.

Hasta la fecha no se ha conseguido tratamiento ni frente a la obesidad ni a las demás patologías. Aun así, tanto los probióticos como los prebióticos suponen un importante campo de investigación para prevenir o restaurar las alteraciones de la microbiota.

Hacen falta más avances en la investigación del Microbioma humano para conocer las interacciones que se producen entre los microorganismos y el hospedador y la relación que éstas pueden tener en el desarrollo de enfermedades como la atopía, el síndrome de intestino irritable, el autismo o la obesidad.

7· BIBLIOGRAFÍA

- [1] Arslan, Nur. “Obesity, Fatty Liver Disease and Intestinal Microbiota.” *World Journal of Gastroenterology* : WJG20.44 (2014): 16452–16463.
- [2] Vladimir Ruiz Álvarez et al. “Intestinal microbiota, immune system and obesity” *Rev Cubana Invest Bioméd* (2010) v.29 n.3
- [3] Morales P. et al “The association of intestinal microbiota with obesity”. *Revista Medica de Chile* (2010) Volumen 138. 1020-1027
- [4] Giulia Enders “La digestión es la cuestión” Ed: Urano (2015)
- [5] Mathur R, Barlow GM. “Obesity and the microbiome” *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. (2015);9(8):1087-99. doi: 10.1586
- [6] Zhenjiang Xu y Rob Knight “Dietary effects on human gut microbiome diversity” *British Journal of Nutrition* (2015) 113, S1-S5.

- [7] Eric A. Franzosa et al “Sequencing and beyond: integrating molecular “omics” for microbial community profiling” *Nature* (2015) Volume 13; 360-372.
- [8] James Versalovic “El Microbioma Humano y los probióticos: implicaciones en la pediatría.” *Annales Nestlé*. (2013).
- [9] The Human Microbiome Project Consortium. “Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome.” *Nature* 486.7402 (2012): 207–214.
- [10] Jose C. Clemente et al. “The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View”. *Cell* (2012) 148; 1258-1270
- [11] Bull, Matthew J., and Nigel T. Plummer. “Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease.” *Integrative Medicine: A Clinician’s Journal* 13.6 (2014): 17–22.
- [12] Peter J. Turnbaugh et al. “Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins.” *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2010 Apr 20); 107(16): 7503–7508.
- [13] Kau, Andrew L. et al. “Human Nutrition, the Gut Microbiome, and Immune System: Envisioning the Future.” *Nature* 474.7351 (2011): 327–336.
- [14] Arumugam et al. “Enterotypes of the Human Gut Microbiome.” *Nature* 473.7346 (2011): 174–180.
- [15] Koren, Omry et al. “A Guide to Enterotypes across the Human Body: Meta-Analysis of Microbial Community Structures in Human Microbiome Datasets.” Ed. Jonathan A. Eisen. *PLoS Computational Biology* 9.1 (2013)
- [16] Marcus J. Claesson et al. “Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly”. *Nature* (09 August 2012) 488,178–184.
- [17] Ley, Ruth E. et al. “Obesity Alters Gut Microbial Ecology.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102.31 (2005): 11070–11075.
- [18] Hildebrandt, Marie A. et al. “High Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity.” *Gastroenterology* 137.5 (2009): 1716–24.e1–2.

- [19] Chakraborti, Chandra Kanti. "New-Found Link between Microbiota and Obesity." *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 6.4 (2015): 110–119.
- [20] Andreas Schwartz et al. "Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects" *Obesity* (2009) 18, 190-195
- [21] Carmody, Rachel N. et al. "Diet Dominates Host Genotype in Shaping the Murine Gut Microbiota." *Cell host & microbe* 17.1 (2015): 72–84.
- [22] Dugas, Lara R. et al. "The Obese Gut Microbiome across the Epidemiologic Transition." *Emerging Themes in Epidemiology* 13 (2016): 2.
- [23] Shoaie, Saeed et al. "Understanding the Interactions between Bacteria in the Human Gut through Metabolic Modeling." *Scientific Reports* 3 (2013): 2532.
- [24] DiBaise JK et al. "Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity: Current Concepts." *Am J Gastroenterol Suppl.* (2012);1:22–27.
- [25] Bull, Matthew J., and Nigel T. Plummer. "Part 2: Treatments for Chronic Gastrointestinal Disease and Gut Dysbiosis." *Integrative Medicine: A Clinician's Journal* 14.1 (2015): 25–33.
- [26] Park, Sun-Young et al. "Effect of *Lactobacillus Plantarum* FH185 on the Reduction of Adipocyte Size and Gut Microbial Changes in Mice with Diet-Induced Obesity." *Korean Journal for Food Science of Animal Resources* 35.2 (2015): 171–178.
- [27] Ridaura, Vanessa K. et al. "Cultured Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Adiposity and Metabolic Phenotypes in Mice." *Science* 341.6150 (2013): 10.1126
- [28] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–1031.